

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関する
ファクトシート
(平成 22 年 7 月 7 日版)

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状：潜伏期間、主症状、重篤度、合併症、後遺症等	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)	
(2) 我が国の疫学状況 (及び諸外国に於ける状況、国内との比較)・	5
① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)	
② 死亡者数	
③ HPV 遺伝子型の分布	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	13
(2) 公共経済学的な観点	13
(3) 各国の状況	14
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況	14
(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等	15
① 海外での有効性評価	
② 有効性の持続時間	
③ 我が国での有効性評価	
④ ワクチン型以外に対する効果	
⑤ 副反応	
⑥ 接種スケジュール	
(3) 需要と供給の見込み	17
① 供給について	
② 需要について	

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 疾患の特性

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の感染は、子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) 及びその前駆病変 [cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 及び 3]、尖圭コンジローマ等の発症原因である。HPV ワクチンは、HPV 感染を予防することで、これらの疾患の発症を予防する。

① 臨床症状：潜伏期間、主症状、重篤度、合併症、後遺症等

パピローマウイルス科 (Papillomaviridae) には、約 8,000 塩基対の環状 DNA をゲノムとする直径 50-55 nm の小型ウイルスが属している。ほ乳類を宿主とする様々なウイルスがあり、宿主の名前をつけてヒトパピローマウイルスのように名付けられている。宿主域は厳格で、HPV はヒト以外の動物に感染しない。主要キャプシド (L1) 遺伝子の塩基配列の相同性に基づいて、これまでに 100 以上の遺伝子型に分類されている¹⁾。約 40 種の遺伝子型は粘膜の病変から、60 種は皮膚の病変から分離され、それぞれ粘膜型 HPV、皮膚型 HPV と呼ばれる。

粘膜型のうち少なくとも 15 種 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82) は子宮頸がんから DNA が検出され、高リスク型 HPV と呼ばれている²⁾。高リスク型 HPV のうち、HPV16/HPV18 が海外の約 70% の子宮頸がん発生に関わっていると推定されている³⁾。また高リスク型 HPV 感染は、海外において少なくとも 90% の肛門がん、40% の膣がん・外陰部がん・陰茎がんに関わると推定されている⁴⁾。粘膜型 HPV のうち低リスク型 HPV (特に HPV6、11) は、男性・女性の生殖器にできる良性のいぼ (尖圭コンジローマ) の原因となる。

粘膜型 HPV は性行為を介して生じる表皮の微小なキズから、生殖器粘膜の基底細胞に侵入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持される潜伏状態となる⁵⁾。感染細胞の分裂時にはゲノムも複製し、娘細胞に分配される。潜伏感染細胞が表皮形成の分化を始めると、分化終盤でウイルス増殖が起こる。子宮頸部の移行帯 (扁平上皮と円柱上皮が接する境界) は細胞増殖が速く、HPV の潜伏・持続感染が頸管部で起こると、HPV 増殖時に CIN1 と呼ばれる病変が生じる。CIN1 は大部分が自然に治癒するが、稀に HPV ゲノムが染色体に組み込まれた細胞が生じて、高い増殖能を持つことがある。このような異常細胞が上皮内で占める割合が上昇することで子宮頸がんの前駆病変 (CIN2、CIN3) が生じ、さらに悪性形質を獲得して基底膜から真皮へ浸潤すると浸潤がんに行進する。

一方、子宮頸部病変を HPV 増殖による一連の変化と捉えて、扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion: SIL) とする細胞診ベセスダシステムでは、病変の進行に応じて low-grade SIL (LSIL) と high-grade SIL (HSIL) に分類する。LSIL には HPV 増殖による細胞変化と CIN1 が相当し、HSIL には CIN2 及び 3 が相当する。

子宮頸がんでは、細胞 DNA へ組み込まれた高リスク型 HPV の E6/E7 がん遺伝子が恒常的に高発現している。E6 蛋白質は p53 蛋白質の分解を誘導し、E7 蛋白質は Rb 蛋白質の機能を阻害して、細胞の不死化をもたらすが、これ

だけでは細胞はがん化せず、子宮頸がん発生の必要条件となるが十分条件ではない。がん化するには、他の共役因子 (喫煙、HLA 型など) が関与すると考えられている。

初期の子宮頸がんでは通常ほとんど自覚症状がない。がんが進行すると不正性器出血、性行為の際の出血、異常な帯下などがみられる。

② 不顕性感染の割合

海外においては性活動を行う女性の 50% 以上が、生涯で一度は HPV に感染すると推定されている⁶⁾。子宮摘出術を受けた女性からも HPV DNA が検出されることから、HPV は子宮頸部以外の陰部や外陰部など女性生殖器全体に感染することが示されているが⁷⁾、ウイルス増殖がない HPV 潜伏感染細胞は病変を作らず、また頸管部以外で HPV 増殖が起こっても、目立つ病変を形成することは少ない。頸管部における HPV の一過性増殖に起因する CIN1 は自然治癒することが多く (若い女性 CIN1 の 90% が 3 年以内に消失することが報告されている⁸⁾)、治癒に伴って HPV DNA も検出されなくなることから、婦人科医の多くは「HPV 感染は一過性で短期間の後に排除される」と考えている。しかし、高齢女性で二次的に HPV 検出率が上昇すること⁹⁾、HPV 既感染者にワクチンを接種しても HPV DNA が検出され続けること¹⁰⁾などから、HPV の潜伏・持続感染はかなりの長期に渡ることが推定される。頸部以外での潜伏・持続感染で生じた HPV が頸部に感染することに留意する必要がある。潜伏感染細胞の消長、潜伏感染細胞から HPV の増殖が起こる頻度、増殖するウイルス量などの正確な情報は無い。

③ 鑑別を要する他の疾患

子宮頸部細胞診分類のベセスダシステムでは、SIL 診断上のグレーゾーンとして ASC (atypical squamous cells) という領域を設定している。ASC は細胞異型が腫瘍性病変の基準に満たないものや、採取や固定などの過程で生じた検体の変化で判定不能のものを示す。ASC は、ASC-US (undetermined significance, LSIL を否定できない) と ASC-H (HSIL を否定できない) に二分される。ASC は化生上皮が原因の局所病変であり、HPV とは無関係の非腫瘍性病変と HPV が関連する腫瘍性病変に区別される。HPV 関連の病変のうち尖圭コンジローマは、低リスク型 HPV (主に HPV6/HPV11) の感染・増殖によるものである。

④ 検査法 (迅速検査、検診、確定診断等)

(ア) 子宮頸部への HPV 感染の診断

臨床検体から HPV を分離できる細胞や、HPV に対する血清学的診断法がないため、HPV 感染を確定診断する唯一の方法は、検体中の HPV DNA の検出である。HPV DNA の検出には研究領域では、PCR 法、サザンブロット法、ドットブロット法、in situ ハイブリダイゼーション法が用いられる。PCR 法は感度・特異性が高く、最もよく用いられる。in situ ハイブリダイゼーション法は、組織中での HPV DNA の局在を知ることができるが、

1 感度・特異性が低い欠点がある。子宮頸部からの細胞採取では、HPVが潜
2 伏する基底細胞を確実に採取することが出来ないため、HPV DNAが検出さ
3 れなくても HPV 感染を完全には否定できない¹¹⁾。

4 臨床現場での HPV DNA 検査のための体外診断用医薬品として、現在我
5 が国で認可されている市販キットに、ハイブリッドキャプチャー法
6 (Digene) とアンプリコア法 (Roche) がある。ハイブリッドキャプチャー
7 法は米国 FDA で承認を受け、世界の多くの国で使用されている。た
8 だし、これらは 13 種類の高リスク型 HPV をまとめて検出するもので、個々
9 の HPV 遺伝子型の判定 (HPV タイピング) は出来ない。

10 HPV タイピングには、PCR/シーケエンシング法、PCR/制限酵素消化断片
11 多型法、PCR/リバースプロットハイブリダイゼーション法 (PCR/RBH 法)
12 などがあり、PCR/RBH 法を用いた市販キットとしてリニアアレイ法
13 (Roche) がある。PCR/RBH 法は HPV 複合感染を高感度に検出できるが、
14 PCR/シーケエンシング法と PCR/制限酵素消化断片多型法は複合感染の判
15 定が難しい。

16 これらの HPV DNA 検査・タイピングは、厳密な実験室設備と試薬管理を
17 必要とするため、病院・保健所・衛生研究所での一般的な診断法としては
18 使用されていない。通常は臨床検査会社が受託する形で実施されている。
19 我が国では ASC-US を対象にした高リスク型 HPV をまとめて診断する HPV
20 DNA 検査が、平成 22 年度の診療報酬改定において保険収載されたが、そ
21 の実施は施設基準を満たした医療機関に限られている。

22 (イ) 子宮がん検診*

23 子宮頸部から採取された擦過細胞中の、異常な細胞の有無を検査す
24 る。子宮頸部の移行帯を含む領域から採取した細胞を、スライドグラス
25 上に塗抹・固定し、顕微鏡観察を行う。2005 年に子宮頸がん検診の対
26 象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に引き下げられ、厚生労働省では子
27 宮頸がんの早期発見のために 2 年に一度の検診を推奨している。一方、
28 近年米国・英国では塗抹細胞診に代わり、プラスチック製のはけを用
29 いて子宮腔部と頸管部の細胞を一括して採取し、固定液中に回収した
30 後、装置を用いて均一で単層の細胞標本を作製する液状処理細胞診が
31 取り入れられている。

32 細胞診で異常細胞が認められた場合、コルポスコープ (膣部拡大鏡)
33 を用いた精密検査が行われる。コルポスコープで子宮頸部粘膜表面を
34 拡大して、病変部位を細かく観察する。また疑わしい部位から組織を
35 採取し、組織標本を作成して病理観察を行い、病変部位の病理診断を
36 下す。

37 ※ 子宮がん検診とは、子宮頸部の細胞診に加え、問診により子宮体がんの有症状
38 者に子宮体部の細胞診を行うもの。

40 ⑤ 治療法

41 子宮頸がんの治療法には外科療法、放射線療法、化学療法がある。CIN3
42 や早期がんに対しては、凍結療法、高周波療法、レーザー療法により、局

1 所のがん細胞を破壊することが行われる。また、子宮頸がんを物理的に除
2 去する外科手術として、子宮頸部円錐切除術、単純子宮全摘出術、広汎子
3 宮全摘出術などがあり、病変のステージに応じて術式が選択される。放射
4 線療法はステージに応じて単独または外科手術と組み合わせて行う。化学
5 療法は主として進行性のがんに適用される。なお、既に感染した HPV を排
6 除する治療薬は開発されていない。また、子宮頸がんに対するがん治療ワ
7 クチンは実用化されていない。

8 尖圭コンジローマに対しては、治療薬としてイミキモド (ベセルナクリ
9 ム:持田製薬)が開発・使用されている。

11 ⑥ 予防法

12 HPV ワクチンは、HPV16/18 の感染を防御することで、HPV16/18 による
13 CIN2/3、子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) を予防する。また、四価の
14 HPV ワクチンは、HPV6/11 の感染を防御することで、HPV6/11 による尖圭コ
15 ンジローマも予防する。HPV 感染で起こる CIN2/3 及び子宮頸がんの早期発
16 見治療には、子宮頸部細胞診でのスクリーニングが有効である。

18 ⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)

19 潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されず、免疫系から逃れている。
20 分化に連動する HPV 増殖でも、作られるウイルスは微量で粘膜表面に限定
21 されることから、やはり免疫系を強く刺激することは無い。そのため感染
22 者の血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低い¹²⁾。HPV は男性生殖器にも感染する
23 が、感染部位や生態は明らかにされていない。

25 (2) わが国の疫学状況 (および諸外国における状況、国内との比較)

26 ① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)

27 (ア) 子宮頸がん

28 高リスク型 HPV の持続感染は子宮頸がん発生の最大リスク因子であり、
29 ほぼ 100%の子宮頸がんが高リスク型 HPV DNA が検出される。2007 年の世
30 界保健機関 (WHO) の報告では、全世界で年間約 50 万人に子宮頸がんが
31 発生し、約 27 万人が死亡していると推定されている¹³⁾。子宮頸がんの発
32 生頻度は、アフリカ、南アジア、東南アジア、中南米、カリブ海沿岸地
33 域で高い (図 1)。欧米や日本などの先進諸国では、子宮頸がん検診によ
34 る細胞診スクリーニングの導入により、前がん病変の除去治療が可能で
35 あり、発展途上国と比べて子宮頸がんの患者数は比較的強く抑えられて
36 いる。

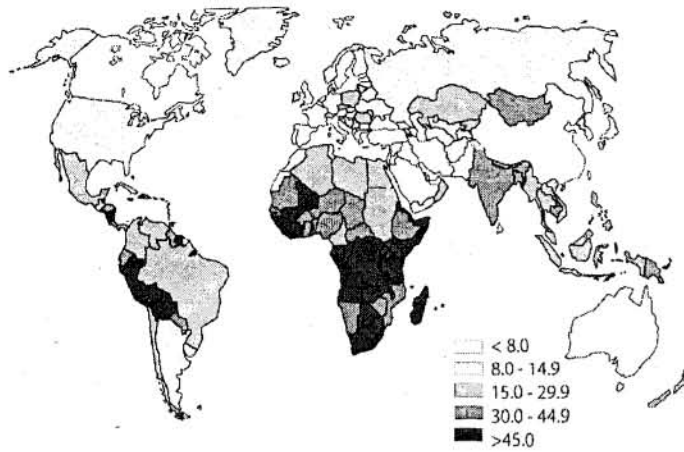


図1 全世界の子宮頸がん患者数(全年齢女性10万人対)(2005年)¹³⁾

我が国の子宮がんの罹患患者数は年間17,476人(子宮頸がん:8,474人、子宮体がん:8,189人、どちらか不明ながん:813人)と報告されている(全国がん罹患モニタリング集計¹⁴⁾、2005年、上皮内がんを除く)。なお子宮体がんはHPV感染が原因ではない。年齢別にみた子宮頸がん罹患率は、20歳代後半から40歳前後まで増加した後、横ばいになる(図2)。

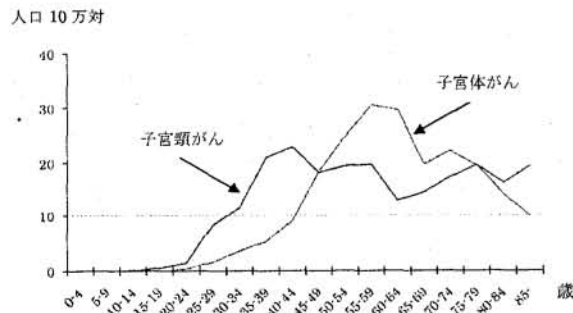


図2 年齢階級別子宮がん罹患率(2005年)
(国立がんセンターがん対策情報センター)

近年の我が国の子宮がん罹患患者数の推移では、39歳以下での罹患患者数の増加が認められる(図3)。なお子宮体がんの大部分は40歳以降に発生し、39歳以下の子宮がんのほとんどは子宮頸がんである(図2)。また39歳以下では、子宮頸がんは乳がんの次に罹患率が高い(図4)

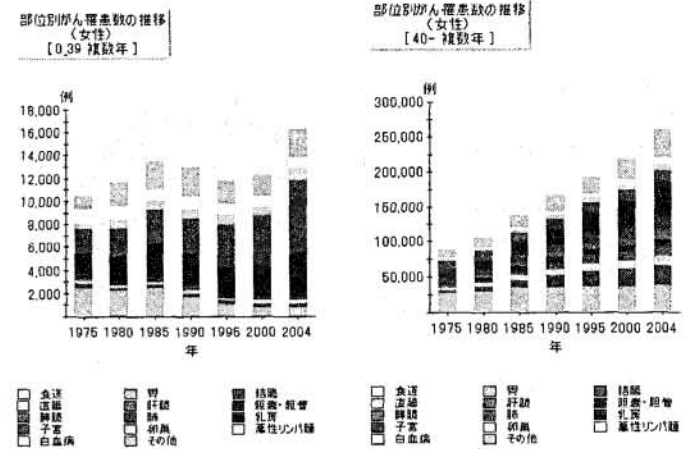


図3 部位別がん罹患数の推移
(国立がんセンターがん対策情報センター)

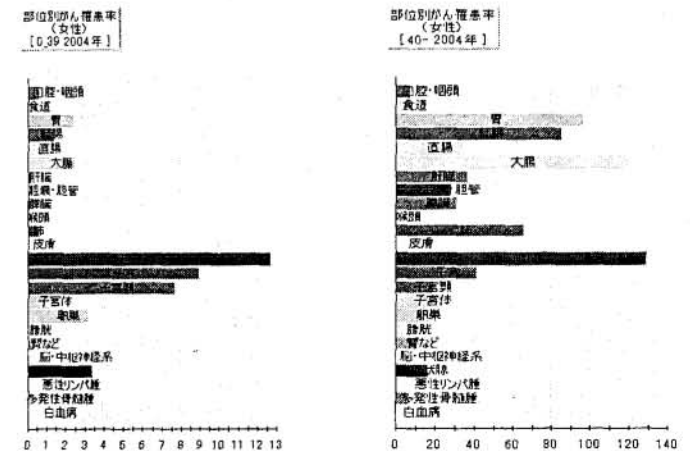


図4 部位別がん罹患率(2004年)
(国立がんセンターがん対策情報センター)

2004年と1985年と比較すると、40歳代以下の年齢層で子宮がん罹患率が増加している(図5)。これには性交渉開始時期の低年齢化が関係していると考えられる。また、通常の細胞診による子宮頸部のがん検診では、扁平上皮がん及びその前がん病変に比べて、腺がん及びその前がん病変の検出率が低く、検診の普及にも関わらず近年世界的に腺がんは増加傾向にある¹⁵⁾。

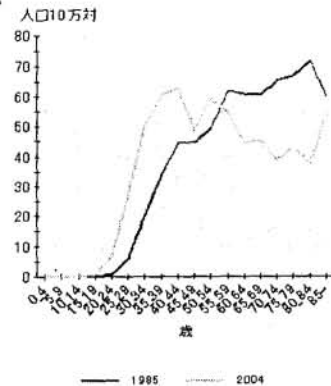


図5 年齢階級別罹患率の比較(国立がんセンターがん対策情報センター)

(イ) 尖圭コンジローマ

感染症法の5類感染症である尖圭コンジローマの定点当たり報告数は、男女ともに2000~2005年に増加傾向が見られていたが、2006年以降は減少している。2009年の定点当たり報告数は、5.49人/年(男性3.10人/年、女性2.39人/年)であった(図6、2010年1月15日現在)¹⁶⁾。2007年の患者数は、5.5万人(95%信頼区間:5.2~5.7万人)と推計されている¹⁷⁾。

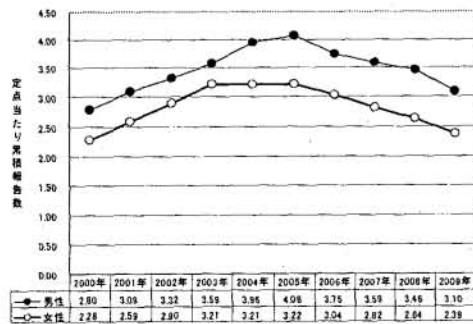


図6 尖圭コンジローマの定点当たり報告数の年次推移¹⁶⁾

② 死亡者数

我が国の子宮がんによる死亡数は年間5,709人、(子宮頸がん:2,486人、子宮体がん:1,720人、どちらか不明ながん:1,503人)と報告されている(図7、2008年)¹⁸⁾。年齢別では30歳代後半からの死亡率の増加が認められる(図8)。

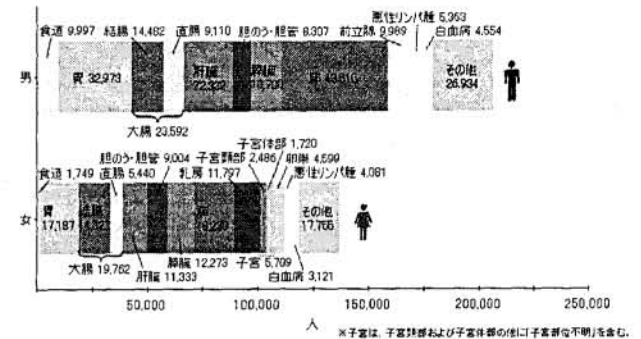


図7 日本人の部位別がん死亡数(2008年)(国立がんセンターがん対策情報センター)

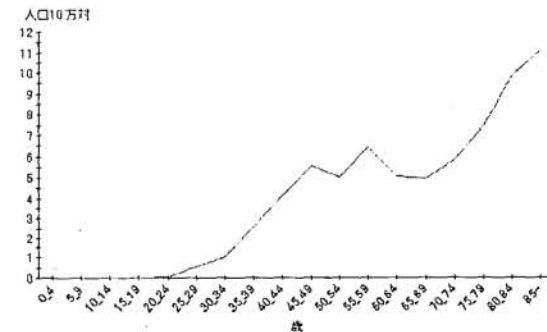


図8 日本の子宮頸がん年齢別死亡率(2008年)(国立がんセンターがん対策情報センター)